

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Rec'd PCT/PTO 02 DEC 2004

PCT/JP2003/006942



Applicant's or agent's file reference 3056WO0P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/006942	International filing date (day/month/year) 02 June 2003 (02.06.2003)	Priority date (day/month/year) 03 June 2002 (03.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12, C07K 14/72, C047K 16/28, C12N 5/10, C12P 21/02, C12P 21/08, C12Q 1/02, A61K 38/17, A61K 39/395, A61K 48/00, A61P 35/00, G01N 33/15, G01N 33/50, G01N 33/53, G01N 33/566		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 June 2003 (24.06.2003)	Date of completion of this report 15 January 2004 (15.01.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PC/P2003/006942

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

JP03/06942

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 11, 13-17, 44-49, 56-58, 61, 63-66

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16, 46, 47, 61, 64, 66  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of the above claims relate to methods for treatment of the human body by therapy, as well as diagnostic methods.

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 11, 13-15, 17, 44, 45, 48, 49, 56-58, 63, 65  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 11, 13-15, 17, 44, 45, 48, 49, 56-58, 63 and 65 describe compounds identified only by means of a screening method or according to a function, and the said compounds encompass all the compounds obtained by the said method and all the compounds having the said function. However, the specification does not describe specific substances identified as such compounds, and so claims 11, 13-15, 17, 44, 45, 48, 49, 56-58, 63 and 65 are not supported by the specification and disclosures. Furthermore, the descriptions in the said claims are not at all clear.

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 11, 13-17, 44-49, 56-58, 61, 63-66

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

P03/06942

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

A screening method for AR ligands using cells that express mutated androgen receptors was well known prior to the priority date. Accordingly, the group of subject matters of claims 20-28 that relate to screening methods using a PSA promoter, and the group of subject matters of claims 62-66 that relate to methods for categorizing anti-androgen agents, are not so linked with the groups of other subject matters as to form a single general inventive concept. So, it is considered that the claims of the present application describe three inventions.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

JP03/06942

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-4, 9, 10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62	YES
	Claims	5-8	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: J Biol Chem., 1999, Vol. 274, No. 12, pages 7777-7783

Document 2: Biochem Biophys Res. Commun., 1990, Vol. 173, No. 2, pages 534-540

Document 3: Cancer Res., 1999, Vol. 59, No. 11, pages 2511-2515

Document 4: J. Clin. Invest., 1994, Vol. 94, No. 4, pages 1642-1650

Document 5: Cancer Res., 1994, Vol. 54, No. 11, pages 2861-2864

#### Claims 5-8

The subject matters of claims 5-8 do not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 1 and 2 cited in the ISR.

Document 1 describes an experiment to elucidate the mechanism of activating, independent of androgen, androgen receptors in human prostate cancer LNCaP depleted of androgen, because of Bicalutamide, an anti-androgen agent.

Document 2 describes that human prostate cancer LNCaP has an abnormal androgen receptor system, and that an anti-androgen agent competes with androgen in bonding to androgen receptors and stimulates cell growth and the excretion of acid phosphatase specific to the prostate, and also describes that androgen receptors having site mutation in the 868<sup>th</sup> site of the ligand bonding domain are detected in LNCaP cells.

Accordingly, documents 1 and 2 describe human prostate cancer LNCaP that can grow in the presence of an anti-androgen agent, and the cell strains of claims 5-8 are substantially indistinguishable from it.

#### Claims 1-4

The subject matters of claims 1-4 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1 and 2 cited in the ISR.

Documents 1 and 2 describe human prostate cancer LNCaP that can grow in the presence of an anti-androgen agent, and it is considered to be obvious for a person skilled in the art that the androgen receptors have mutation.

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 50-53 describe antibodies having specific cross reaction; however, it is not considered that a person skilled in the art can obtain such antibodies by a conventional means without excessive experiments. Accordingly, the subject matters of claims 50-55 and 60 are not adequately supported by the specification.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of : V.2

**Claims 9, 10 and 12**

The subject matters of claims 9, 10 and 12 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1-3 cited in the ISR.

Document 3 describes an experiment to determine the role of mutant androgen receptors (AR) in androgen-independent prostate cancer, and describes that AR mutants with site mutation at the 877<sup>th</sup> site were strongly stimulated by Flutamide, an AR antagonist, and those with site mutation at the 890<sup>th</sup> site were not stimulated by Flutamide, and that patients having AR mutants to be stimulated by Flutamide responded to treatment by Bicalutamide, an AR antagonist.

Accordingly, it is considered to be obvious for a person skilled in the art to use mutant androgen receptors (AR) in androgen-independent prostate cancer to screen their antagonists or agonists.

**Claims 18-28**

The subject matters of claims 18-28 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1-3 cited in the ISR.

Document 1 describes that prostate cancer LNCaP cells are transformed with the androgen-responding element of the promoter of PSA gene and a nucleotide to code for a luciferase reporter gene.

**Claims 29-34, 36-41 and 59**

The subject matters of claims 29-34, 36-41 and 59 do not appear to involve an inventive step in view of documents 4 and 5 cited in the ISR.

Document 4 studies the causes of androgen resistance in patients with a feminization symptom because of the substitution for a single amino acid in the hormone-bonding domain of androgen receptors, and examines the ability of a mutant because of the substitution for tryptophan represented by amino acid no. 739, which corresponds to amino acid no. 746 in the present application, to bond to a ligand such as androgen. Document 5 describes that a mutation of threonine in the 877<sup>th</sup> site (corresponding to amino acid no. 882 in the present application) of the hormone-bonding domain of androgen receptors, as in prostate cancer cell LNCaP, is detected in patients with prostate cancer, and points out that the change because of the said mutation in the characteristic of bonding to ligands causes selective growth of prostate cancer, and describes that AR mutants frequently observed contribute to the treatment of prostate cancer.

Furthermore, it is considered to be obvious for a person skilled in the art to manufacture AR mutants by means of genetic recombination technology.

**Claims 35, 42 and 43**

The subject matters of claims 35, 42 and 43 do not appear to involve an inventive step in view of documents 2-5 cited in the ISR.

It is clear in view of documents 2 and 3 that proteins, or fragments of proteins, that are known to affect androgen's bonding ability are used for diagnosing androgen-independent cancer. Screening antagonists or agonists to AR mutants would be obvious to a person skilled in the art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/06942

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of : V.2

**Claims 50-55 and 60**

The subject matters of claims 50-55 and 60 do not appear to involve an inventive step in view of documents 4 and 5 cited in the ISR.

A person skilled in the art would have tried to obtain antibodies that produce immune response specific to various AR mutants, and would clearly have used the obtained antibodies to quantify the antigens.

**Claim 62**

The subject matter of claim 62 does not appear to involve an inventive step in view of document 3 cited in the ISR.

Document 2 describes that androgen receptors having site mutation at the 868<sup>th</sup> site of the ligand-bonding region of LNCaP cells are detected, and the mutants bond to anti-androgen agents. Accordingly, identifying AR mutants and the kinds of anti-androgen agent to bond to those mutants would be obvious to a person skilled in the art.

特 許 協 力 条 約

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 06 FEB 2004

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 3056W00P	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/06942	国際出願日 (日.月.年) 02.06.2003	優先日 (日.月.年) 03.06.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C12N15/12、C07K14/72、C07K16/28、C12N5/10、C12P21/02、C12P21/08、 C12Q1/02、A61K38/17、A61K39/395、A61K48/00、A61P35/00、G01N33/15、G01N33/50、G01N33/53、G01N33/566		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 8 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☒ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 24.06.2003	国際予備審査報告を作成した日 15.01.2004		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  田 村 明 照	4 B	8 4 1 2
電話番号 03-3581-1101 内線 3448			

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                                     |   |       |        |                      |
|-------------------------------------|---|-------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 | _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 | _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 | _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |
|                                     |   |       |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 | _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 | _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 | _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 | _____ | 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの       |
|                                     |   |       |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 | _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの       |
|                                     |   |       |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 11, 13-17, 44-49, 56-58, 61, 63-66

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 16, 46, 47, 61, 64, 66 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

人体の診断方法又は治療方法に係る発明が記載されている。

- ☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 11, 13-15, 17, 44, 45, 48, 49, 56-58, 63, 65 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲11, 13-15, 17, 44, 45, 48, 49, 56-58, 63, 65には、スクリーニング方法又は機能のみによって特定された化合物が記載されており、当該方法で得られるあらゆる物質又は当該機能を有するあらゆる物質を包含するものであるが、明細書には、当該物質が具体的に特定して記載されていないから、請求の範囲11, 13-15, 17, 44, 45, 48, 49, 56-58, 63, 65は明細書による裏付けを欠き、開示も欠き、かつ前記請求の範囲の記載は著しく不明瞭である。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 11, 13-17, 44-49, 56-58, 61, 63-66 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

変異アンドロゲン受容体（AR）を発現する細胞を用いたARリガンドのスクリーニング方法が優先日前に公知であるから、請求の範囲20-28に記載されたPSAプロモーターを用いたスクリーニング方法に関連する発明群、並びに請求の範囲62-66に記載された抗アンドロゲン剤の分類方法に関連する発明群は、その他の発明群との関係において単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえず、本願の請求の範囲には3個の発明が記載されているものと認められる。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62 に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-4, 9, 10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62	有
	請求の範囲	5-8	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-10, 12, 18-43, 50-55, 59, 60, 62	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1 : J Biol Chem., Vol. 274, No. 12, pp. 7777-7783 (1999)  
 文献2 : Biochem Biophys Res Commun., Vol. 173, No. 2, pp. 534-540 (1990)  
 文献3 : Cancer Res., Vol. 59, No. 11, pp. 2511-2515 (1999)  
 文献4 : J. Clin. Invest., Vol. 94, No. 4, pp. 1642-1650 (1994)  
 文献5 : Cancer Res., Vol. 54, No. 11, pp. 2861-2864 (1994)

請求の範囲 5-8

請求の範囲 5-8 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献1、2により新規性、進歩性を有しない。

文献1には、抗アンドロゲン剤であるビカルタミドによって生じた、アンドロゲンの枯渇したヒト前立腺癌細胞 LNCaP における、アンドロゲンに依存しないアンドロゲン受容体の活性化のメカニズムを解明する実験が記載されている。

文献2には、ヒト前立腺癌細胞 LNCaP は異常なアンドロゲン受容体システムを有しており、抗アンドロゲン剤はアンドロゲン受容体との結合においてアンドロゲンと競合し、細胞増殖及び前立腺特異的酸フォスファターゼの排出を刺激することが記載されており、LNCaP 細胞中にはリガンド結合領域の 868 位に部位突然変異を有するアンドロゲン受容体が検出されたことが記載されている。

したがって、文献1、2には、抗アンドロゲン剤の存在下で増殖することができるヒト前立腺癌細胞 LNCaP が記載されており、請求の範囲 5-8 の細胞株と実質的に区別することができない。

請求の範囲 1-4

請求の範囲 1-4 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献1、2により進歩性を有しない。

文献1、2には、抗アンドロゲン剤の存在下で増殖することができるヒト前立腺癌細胞 LNCaP が記載されており、アンドロゲン受容体に変異が生じていることも当業者に自明のことである。

## Ⅶ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 50-53 には特異な交差反応性を有する抗体が記載されているが、常套手段を用いて当業者が過度な実験を伴うことなく当該抗体を取得できるものとは認められないので、請求の範囲 50-55、60 に記載された発明は明細書による十分な裏付けを欠くものである。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

請求の範囲 9、10、12

請求の範囲 9、10、12 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献 1-3 により進歩性を有しない。

文献 3 には、アンドロゲン非依存性前立腺癌におけるアンドロゲン受容体 (AR) の変異体の役割を決定する実験が記載されており、877 位に部位特異的変異を有する AR 変異体は AR アンタゴニストであるフルタミドで強く刺激され、890 位に部位特異的変異を有する AR 変異体はフルタミドで刺激されなかったこと、フルタミド刺激性の AR 変異体を有する患者は AR アンタゴニストであるピカルタミドでの治療に反応したことが記載されている。

したがって、アンドロゲン非依存性前立腺癌におけるアンドロゲン受容体 (AR) の変異体を用いてそのアンタゴニストやアゴニストをスクリーニングすることは当業者に自明のことである。

請求の範囲 18-28

請求の範囲 18-28 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献 1-3 により進歩性を有しない。

文献 1 には、PSA 遺伝子のプロモーターのアンドロゲン応答要素とルシフェラーゼレポーター遺伝子をコードしたヌクレオチドで前立腺癌 LNCaP 細胞を形質転換したことが記載されている。

請求の範囲 29-34、36-41、59

請求の範囲 29-34、36-41、59 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献 4、5 により進歩性を有しない。

文献 4 には、アンドロゲン受容体のホルモン結合領域の単一アミノ酸置換に由来する女性化症候群患者におけるアンドロゲン耐性の原因が研究されており、本願のアミノ酸番号 746 に対応するアミノ酸番号 739 のトリプトファンが置換された変異体とアンドロゲン等のリガンドとの結合能力が検査されている。また、文献 5 には、前立腺癌患者において、前立腺癌細胞 LNCaP と同じ、アンドロゲン受容体のホルモン結合領域の 877 位 (本願のアミノ酸番号 882 位に対応) のスレオニンに変異が検出されたことが記載されており、当該変異によるリガンドとの結合特性の変化が前立腺癌の選択的増殖を招いていることを指摘し、頻繁に観察される AR 変異体が前立腺癌の治療に貢献することが記載されている。

そして、AR 変異体を遺伝組換え技術を用いて製造することは当業者に自明のことである。

請求の範囲 35、42、43

請求の範囲 35、42、43 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献 2-5 により進歩性を有しない。

アンドロゲンの結合能力に影響を与えることが知られている蛋白質やその断片をアンドロゲン非依存性癌の診断に用いることも文献 2、3 から明らかである。また、AR 変異体に係るアンタゴニストやアゴニストをスクリーニングすることも当業者には自明のことである。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

請求の範囲 50-55、60

請求の範囲 50-55、60 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献 4、5 により進歩性を有しない。

当業者であれば各種 AR 変異体に特異的に免疫反応する抗体を得ようと試みるものであり、得られた抗体を抗原の定量に用いることも自明である。

請求の範囲 62

請求の範囲 62 に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献 3 により進歩性を有しない。

文献 2 には、LNC a P 細胞中にはリガンド結合領域の 868 位に部位突然を有するアンドロゲン受容体が検出され、当該変異体が抗アンドロゲン剤と結合することが記載されている。したがって、AR 変異体とそこに結合する抗アンドロゲン剤の種類を特定することは当業者に自明のことである。